

## 周期性和持续性流体剪切力对成骨细胞 OPG、RANKL 蛋白表达的影响

陈少龙, 赵良功, 滕元君, 陈孝琼, 姜金, 夏亚一, 汪静, 王翠芳, 安丽萍, 马靖琳

兰州大学第二医院骨科甘肃省骨关节疾病研究重点实验室, 甘肃 兰州 730000

**【摘要】目的:**观察两种不同加载模式的流体剪切力(周期性或持续性)对 MC3T3-E1 成骨细胞增殖以及骨保护素(OPG)、细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANKL)蛋白表达的影响,同时探讨影响成骨细胞功能的最佳流体剪切力加载模式。**方法:**对 MC3T3-E1 成骨细胞分别加载生理强度为  $12 \text{ dyn/cm}^2$  的周期性流体剪切力或持续性流体剪切力。其中,持续性模式采用  $12 \text{ dyn/cm}^2$  的流体剪切力,加载成骨细胞 2 h,静息 2 h;周期性流体剪切力采用  $12 \text{ dyn/cm}^2$  流体剪切力加载成骨细胞 30 min,然后静息 30 min,如此往复循环 4 次,总的加力时间为 2 h。最后,MTT 法检测不同加载模式下成骨细胞的增殖情况,Westernblot 检测两组成骨细胞 OPG、RANKL 蛋白的表达影响。**结果:**MTT 结果显示,两种加载模式的流体剪切力均能够显著促进成骨细胞的增殖 ( $P < 0.05$ ),与持续性流体剪切力相比,周期性流体剪切力更能有效的促进成骨细胞的增殖 ( $P < 0.05$ )。另外,两种模式的流体剪切力均能有效地调控 MC3T3-E1 成骨细胞 OPG、RANKL 的表达 ( $P < 0.05$ )。但与持续性流体剪切力相比,周期性流体剪切力对成骨细胞 OPG 蛋白的促进作用更为显著 ( $41.34\% \pm 5.37\% \text{ vs } 80.42\% \pm 4.19\%$ ,  $P < 0.05$ );对成骨细胞 RANKL 蛋白的抑制作用更为明显 [ $(24.17 \pm 5.92)\% \text{ vs } (8.45 \pm 2.18)\%$ ,  $P < 0.05$ ]。**结论:**与持续流体剪切力相比,周期性流体剪切力对成骨细胞增殖以及 OPG、RANKL 蛋白有更显著的调节作用。

**【关键词】**成骨细胞; 流体剪切力; 骨保护素; 细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体

**【DOI 编码】**doi:10.3969/j.issn.1005-202X.2015.01.027

**【中图分类号】**R687.1

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2015)01-121-04

## The Effect of Cyclic and Continuous Fluid Shear Stress on the Protein Expression of OPG/RANKL in Osteoblast

CHEN Shao-long, ZHAO Liang-gong, TENG Yuan-jun, CHEN Xiao-qiong, JIANG Jin, XIA Ya-yi, WANG Jing, WANG Cui-fang, AN Li-ping, MA Jing-lin

Orthopedics Key Laboratory of Gansu Province, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou Gansu 730000, China

**Abstract:** Objective This study aims to investigate the effect of two different loading modes (cyclic or continuous) of fluid shear stress (FSS) on the proliferation of MC3T3-E1 osteoblast and OPG/RANKL protein expression. Also, we'll explore the superior loading mode of FSS affecting osteoblastic function. **Methods** Two different loading modes (cyclic and continuous) of FSS with the strength of  $12 \text{ dyn/cm}^2$  were loaded on MC3T3-E1 osteoblast. Among them,  $12 \text{ dyn/cm}^2$  continuous FSS was used for loading osteoblast for 2 hours and rested for 2 hours.  $12 \text{ dyn/cm}^2$  Cyclic FSS was loaded on osteoblast for 30 minutes and rested for 30 minutes, cycling four times (2 hours total). Finally, MTT and Westernblot were used to detect the effect of different loading modes of FSS on osteoblast proliferation and the protein expression of OPG/RANKL, respectively. **Result** The result of MTT showed that two modes of FSS both significantly promoted the osteoblast proliferation ( $P < 0.05$ ), and cyclic FSS had better effect in osteoblast proliferation than continuous FSS ( $P < 0.05$ ). In addition, both modes of FSS could effectively regulate the expression of OPG and RANKL in MC3T3-E1 osteoblast ( $P < 0.05$ ). However, compared with the continuous FSS, cyclic FSS had more significant effect of promotion on osteoblast OPG protein ( $41.34\% \pm 5.37\% \text{ vs } 80.42\% \pm 4.19\%$ ,  $P < 0.05$ ), but had more significant effect of inhibition on RANKL protein ( $(24.17 \pm 5.92)\% \text{ vs } (8.45 \pm 2.18)\%$ ,  $P < 0.05$ ).

**【收稿日期】**2014-09-16

**【基金项目】**国家自然科学基金(81071478); 甘肃省自然科学基金(1107RJZA144)

**【作者简介】**陈少龙(1988-),男(汉族),甘肃定西人,骨科在读研究生,研究方向:组织工程, Tel: 13919367121; E-mail: shaolongchen@126.com。

**【通讯作者】**夏亚一, E-mail: xiayayi@126.com。

0.05). Conclusion Compared with the continuous FSS, cyclic FSS has more significant effect of regulation on proliferation and the expression of OPG and RANKL in MC3T3-E1 osteoblast.

Key words: fluid shear stress; cyclic and continuous; osteoblast; Osteoprotegerin; Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand

骨骼是一种复杂且具有非均质结构的组织,在机体内主要起到支撑以及承担外力的作用。骨骼本身结构处于不断的动态变化之中,其中成骨细胞与破骨细胞功能的动态平衡在骨重塑中起着很重要的作用<sup>[1]</sup>。骨骼的代谢受到多因素的调节,包括激素<sup>[2]</sup>、生长因子<sup>[3-4]</sup>及局部的应力环境<sup>[5]</sup>等。应力对骨骼代谢的影响是近年来研究比较多的一个方面<sup>[6]</sup>,前人在研究了多种模式的应力后发现流体剪切力是影响骨细胞代谢的主要应力模式<sup>[7]</sup>。

骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)和细胞核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand, RANKL)在骨骼吸收与重塑中起到很重要的作用。OPG于1997年被美国Amgen公司发现<sup>[8]</sup>,属于TNF受体(Tumor Necrosis Factor Receptor, TNFR)超家族的一员,主要由成骨细胞和间充质干细胞合成和分泌,通过与破骨细胞表面RANK受体竞争性结合RANKL而抑制破骨细胞活化,从而抑制骨溶解<sup>[9]</sup>,OPG也可诱导破骨细胞的凋亡。在这之后发现的RANKL,也称为破骨细胞分化因子(Osteoclast Differentiation Factor, ODF),主要由成骨细胞系合成,通过与前破骨细胞表面RANK受体结合而刺激前破骨细胞向破骨细胞分化<sup>[10]</sup>,还可增强成熟破骨细胞的活性,加强骨溶解<sup>[11]</sup>,除此之外,RANKL通过与RANK的结合还可促进巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)合成,从而刺激破骨细胞形成,调控骨溶解<sup>[12]</sup>。

流体剪切力对成骨细胞OPG、RANKL表达的影响前人已有研究<sup>[13]</sup>,但仅局限于对持续性流体剪切力的研究,对周期性流体剪切力还鲜有研究。本实验着眼于研究周期性流体剪切力对成骨细胞的影响,以探讨最佳加载模式的流体剪切力对成骨细胞的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料

实验细胞:实验所用的小鼠MC3T3-E1成骨细胞购自中国医学科学院细胞中心。

实验仪器:细胞培养箱(Heal Force, USA),超净工作台(苏州净化设备厂),倒置相差显微镜(Olympus, Japan),低温超速离心机(中国上海),精密蠕动泵(上海金达),平行平板流体小室(自制),蛋白电泳仪(北京六一仪器厂),紫外分光光度计(北京普析生物仪器有限公司)。

实验试剂:高糖培养基DMEM(Hyclone, USA),胰蛋白酶(Sigma, USA),胎牛血清(GIBCO, USA),青霉素-链霉素双抗(Hyclone, USA),磷酸盐缓冲液

PBS(中山金桥),二甲基亚砜(DMSO)(Sigma, USA),PMSF、TEMED(Sigma, USA),RIPA细胞裂解液(碧云天),丙烯酰胺、甲叉双丙烯酰胺、SDS、Tween-20、Tris-HCl、Tris-Base及Triton-X500(Amresco, USA),PVDF膜、脱脂奶粉、彩色Marker和ECL显色液(Millipore, USA), $\beta$ -actin(中山金桥),兔抗OPG一抗(Santa Cruze, USA),兔抗RANKL一抗(Bioworld, USA),山羊抗兔二抗(中山金桥)。

### 1.2 细胞培养

将购买的MC3T3-E1细胞株用0.25%胰蛋白酶消化后,按1:3比例进行传代,加入含10%胎牛血清、青霉素100 U/mL及链霉素100 U/mL的高糖培养基,将培养瓶置于37℃、5%CO<sub>2</sub>及饱和湿度的培养箱中进行培养,隔2 d~3 d换液,待细胞生长融合至90%时,用胰酶消化继续传代。

### 1.3 细胞爬片

将融合至90%的成骨细胞用0.25%胰蛋白酶消化,加入DMEM培养基后轻柔吹打,使细胞分散成单个,制成成骨细胞悬液,加入血球计数板上,进行细胞计数。然后用培养基按照一定比例稀释细胞悬液,最后将细胞悬液浓度调整为 $1 \times 10^4$ 个/mL。将细胞悬液滴加在盖玻片上,滴加10%FBS完全培养基,盖上培养皿盖子,将培养皿放入温度37℃、5%CO<sub>2</sub>及饱和湿度的细胞培养箱中培养。正常换液,观察细胞生长状态。待成骨细胞生长融合达到90%以上时,可利用细胞进行后续实验。

### 1.4 细胞加力

挑选细胞融合度达到90%的盖玻片,随机分为3组:对照组(Control)、加载周期性流体剪切力组(Cyclic FSS)、加载持续性流体剪切力组(Continuous FSS)。将加力装置消毒后置于恒温箱中,连接好装置,加入30 mL预热(37℃)的无血清DMEM培养基作为循环液。将细胞爬片置于流体小室的凹槽中,细胞面朝上。加载流体剪切力时缓慢调节蠕动泵转速,直到流体剪切力强度为12 dyn/cm<sup>2</sup><sup>[14]</sup>。

周期性流体剪切力加载模式为:加载12 dyn/cm<sup>2</sup>流体剪切力30 min,然后静息30 min,如此往复循环4次,这样总的加力时间为2 h,间歇时间也为2 h。

持续性流体剪切力加载模式为:加载12 dyn/cm<sup>2</sup>的流体剪切力2 h,然后让细胞爬片在流体小室中静息2 h,这样总的加力时间跟间歇时间就跟加载周期性流体剪切力相一致。

对照组置于流体小室中4 h,并不加载流体剪切力,保证与实验组环境相同。以上每组实验重复3次。

### 1.5 MTT检测细胞增殖

加载流体剪切力后将盖玻片取出置于无菌培养皿中,用 0.25%胰酶消化后制成细胞悬液,将细胞悬液浓度调为  $1.5 \times 10^5/\text{mL}$ ,同样的将对照组也制成相同浓度的细胞悬液。依次将 3 组细胞悬液加入 96 孔板,每孔加  $100 \mu\text{L}$ ,每组设置 5 个复孔。将 96 孔板置于细胞培养箱中,  $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  及饱和湿度环境培养 24 h,待细胞完全贴壁后倒去培养液,每孔加入 MTT 试剂  $20 \mu\text{L}$ ,继续培养 4 h,后将 MTT 试剂小心倒掉, PBS 冲洗 3 次,每孔加二甲基亚砷  $150 \mu\text{L}$ ,室温摇床缓慢振荡 10 min,最后测 490 nm 处吸光度值。

### 1.6 Western blot 检测

取出不同干预组的盖玻片置于培养皿中,预冷 PBS 冲洗 3 遍。每张盖玻片加入 RIPA 细胞裂解液(含蛋白酶抑制剂  $0.5 \mu\text{L}$ )  $50 \mu\text{L}$ ,冰上裂解 30 min,收集裂解物在  $4^\circ\text{C}$ 、 $12000 \text{ r/min}$  离心 20 min,吸上清弃沉淀,用 BCA 法测量蛋白浓度。配制不连续 SDS-PAGE 凝胶进行蛋白电泳,每条泳道加蛋白  $40 \mu\text{g}$ ,恒压 80 V 跑完浓缩胶(5%),120 V 跑完分离胶(12%),之后用 200 mA 恒流将蛋白湿转至 PVDF 膜上,然后用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 进行封闭 2 h (室温缓慢振荡),加入一抗 OPG (浓度 1:500)、RANKL (浓度 1:700) 在  $4^\circ\text{C}$  冰箱孵育过夜,山羊抗兔二抗(浓度 1:10000)室温孵育 2 h,用 ECL 显色液进行显色,暗室曝光,先显影后定影,烘干底片后扫描图片,Quantity One 软件分析条带光密度。蛋白水平计算公式:

$$\text{蛋白表达水平} = \frac{\text{条带光密度}}{\beta\text{-actin 光密度}} \times 100\%$$

### 1.7 统计分析

所有试验至少重复 3 次,实验数据均以均数 $\pm$ 标准差的形式表示,两组之间的差异比较采用 SPSS19.0 软件进行单因素方差分析,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MTT 法检测不同加载模式的流体剪切力对成骨细胞增殖的影响

MTT 结果显示,跟对照组相比,向 MC3T3-E1 成骨细胞加载流体剪切力后,细胞增殖明显受到促进,跟加载持续性流体剪切力相比,加载周期性流体剪切力更能有效的促进成骨细胞增殖( $P < 0.05$ )。

### 2.2 加载流体剪切力之后各组 OPG 蛋白表达情况

Western Blot 检测 OPG 表达结果显示,成骨细胞加载流体剪切力后 OPG 表达升高,如图 1。对成骨细胞加载持续性流体剪切力后,OPG 的表达由对照组的  $19.91\% \pm 2.72\%$  上升至  $41.34\% \pm 5.37\%$  ( $P < 0.05$ ),加载周期性流体剪切力后 OPG 表达为  $80.42\% \pm 4.19\%$  ( $P < 0.05$ ),是对照组的 4 倍多。

### 2.3 加载流体剪切力之后各组 RANKL 蛋白表达情况

Western Blot 检测 RANKL 表达结果显示,流体剪切力抑制 RANKL 的表达,如图 2。对成骨细胞加载持续性流体剪切力后,RANKL 的表达量由对照组的

表 1 酶标仪测定各组 490 nm 处 OD 值

Tab.1 The 490 nm Absorbance of Enzyme Microplate Reader in Each Group

组名	Control	Continuous FSS	Cyclic FSS
OD 值	$0.392 \pm 0.017$	$0.644 \pm 0.036^*$	$0.797 \pm 0.025^*$

\*: Compared With Control,  $P < 0.05$

$38.92\% \pm 3.29\%$ ,降低为  $24.17\% \pm 5.92\%$  ( $P < 0.05$ ),加载周期性流体剪切力之后降为  $8.45\% \pm 2.18\%$  ( $P < 0.05$ )。OPG/RANKL 比率出现相应改变,加载持续性流体剪切力组比率为 1.7 ( $P < 0.05$ ),而加载周期性流体剪切力组的比率为 9.5 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

随着中国逐步进入老龄化社会,骨质疏松发病率增加引起重视。骨质疏松发病的原因是因为骨骼形成与吸收的平衡发生了改变,导致骨骼吸收过度,从而发生骨密度降低、骨骼脆性增加及容易发生骨折等变化。在生理条件下骨骼的重塑与吸收是由成骨细胞与破骨细胞功能的稳态维持的,骨骼的重塑开始于骨吸收,前破骨细胞分化为破骨细胞,并成熟、迁移、附着于骨骼表面进行骨吸收,紧接着成骨细胞分泌骨基质形成新骨<sup>[15]</sup>。整个过程收到成骨细胞的调控,成骨细胞及间充质干细胞分泌的 RANKL 可以促进前破骨细胞分化为破骨细胞,也可直接活化破骨细胞,从而促进骨吸收<sup>[10-11]</sup>,与此同时成骨细胞分泌 OPG 与 RANKL 竞争性结合,抑制破骨细胞的功能,防止骨骼的过度吸收<sup>[9]</sup>,从而维持了骨重塑向着正确的方向进行。

OPG 广泛存在于心、肺、肾、骨等多种组织器官中,但仅局限在骨骼系统内发挥作用,其机制目前未

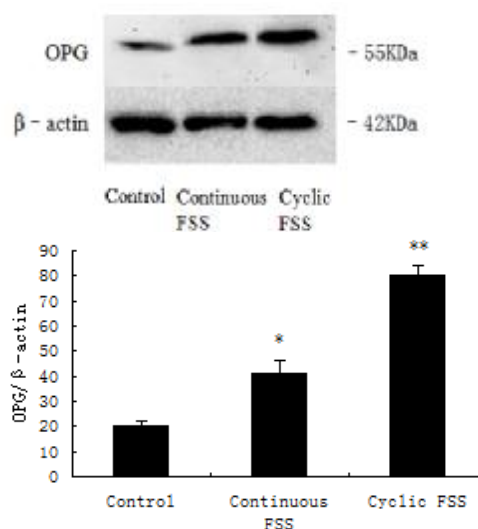


图 1 各组 OPG 蛋白的表达

Fig.1 The Expression of OPG in Each Group (\*: Compared with Control,  $P < 0.05$ ; \*\*: Compared with Control and Continuous FSS,  $P < 0.05$ )



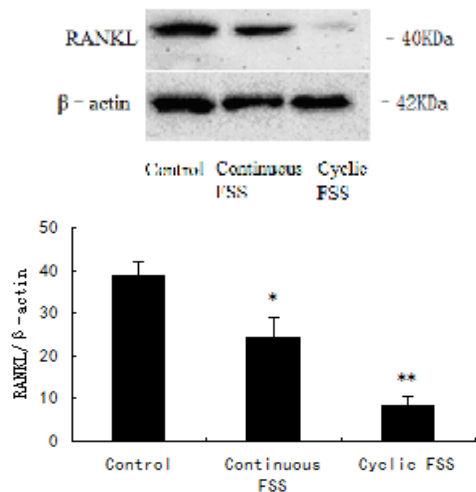


图2 各组 RANKL 蛋白的表达

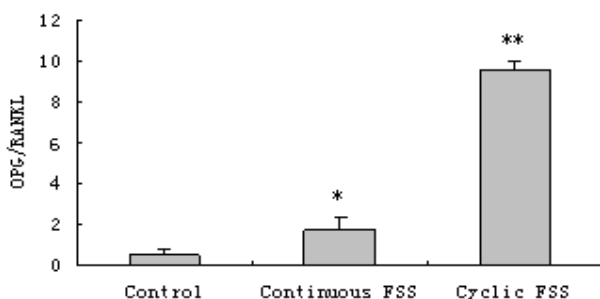
Fig.2 The Expression of RANKL in Each Group (\*: Compared with Control,  $P < 0.05$ ; \*\*: Compared with control and Continuous FSS,  $P < 0.05$ )

图3 不同流体剪切力加载模式组间 OPG / RANKL 变化趋势

Fig.3 The Variation Trend of OPG/RANKL in Different Fluid Shear Loading Patterns (\*: Compared with Control,  $P < 0.05$ ; \*\*: Compared with Control And Continuous FSS,  $P < 0.05$ )

明,在骨骼系统内 OPG 的作用主要是抑制前破骨细胞向破骨细胞的分化,抑制成熟破骨细胞的活性及诱导其凋亡。绝经后妇女发生骨质疏松的主要原因是雌激素缺乏,雌激素可促进 OPG 的表达,抑制 M-CSF 的分泌<sup>[16]</sup>,而 M-CSF 是破骨细胞增殖的重要因子。RANKL 在淋巴组织及骨组织中的含量较多,可促进破骨细胞分化,增强成熟破骨细胞的活性,阻止破骨细胞凋亡。

目前常用的应力加载模式主要有两大类:周期性应力<sup>[17]</sup>和持续性应力<sup>[18]</sup>,然而,哪种应力加载模式更能促进细胞功能的发挥暂时还没有明确的报道。流体剪切力在促进细胞增殖方面有明确的积极作用,但周期性流体剪切力跟持续性流体剪切力相比,哪种应力模式更有利于细胞的增殖鲜有研究。本研究的结果显示周期性流体剪切力在促进成骨细胞增殖方面的作用

优于持续性流体剪切力。同时,对成骨细胞加载 2h 的持续性流体剪切力后 OPG 蛋白的表达量是对照组的 2 倍多,而加载周期性流体剪切力后增高了 4 倍多。而加载持续性流体剪切力跟周期性流体剪切力后,成骨细胞 RANKL 的表达相比对照组分别降低了 0.6、0.2 倍。

因此,从实验结果来看周期性流体剪切力相比持续性流体剪切力在促进成骨细胞增殖及功能发挥方面更有优势,可以更好的促进成骨细胞成骨,这种应力加载模式具有更佳的作用。这一研究结果可为临床医生在指导骨质疏松患者进行合理的运动提供参考依据。

### 【参考文献】

- [1] Kawamura N, Kugimiya F, Oshima Y, et al. Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling [J]. PloS One, 2007, 2(10): 1058.
- [2] Canalis E. The hormonal and local regulation of bone formation [J]. Endocr Rev, 1983, 4(1): 62-77.
- [3] Mundy GR. Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling [J]. J Bone Miner Res, 1993, 8 (Suppl2): 505-510.
- [4] Canalis E, McCarthy T, Centrella M. Growth factors and the regulation of bone remodeling [J]. J Clin Invest, 1988, 81(2): 277-281.
- [5] Ehrlich PJ, Lanyon LE. Mechanical strain and bone cell function: A review [J]. Osteoporos Int, 2002, 13(9): 688-700.
- [6] 应航, 赵家璧. 应力对骨重建的影响 [J]. 中国医学物理学杂志, 1997, 14(2): 88-90.
- [7] Ying H, Zhao JB. The bone remodeling affected by stress [J]. Chinese Journal of Medical Physics, 1997, 14(2): 88-90.
- [8] Basso N, Heersche JN. Characteristics of in vitro osteoblastic cell loading models [J]. Bone, 2002, 30(2): 347-351.
- [9] Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density [J]. Cell, 1997, 89(2): 309-319.
- [10] Gravalles EM, Goldring SR. Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(10): 2143-2151.
- [11] Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to trance/rankl [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(7): 3597-3602.
- [12] Kwan tat S, Padrines M, Theoleyre S, et al. Il-6, rankl, Tnf-alpha/il-1: Interrelations in bone resorption pathophysiology [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15(1): 49-60.
- [13] Armstrong AP, Tometsko ME, Glaccum M, et al. Arank/traf6-dependent signal transduction pathway is essential for osteoclast cytoskeletal organization and resorptive function [J]. J Biol Chem, 2002, 277 (46): 44347-44356.
- [14] 张超, 夏亚一, 李鹏, 等. 流体剪切力对 mc3t3-e1 细胞 opg, rankl 蛋白表达的实验研究 [J]. 中国微创外科杂志, 2010, 10(9): 840-844.
- [15] Zhang C, Xia YY, Li P, et al. Effect of fluid shear stress on the protein expression of OPG and RANKL in MC3T3-E1 cells [J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2010, 10(9): 840-844.
- [16] Li P, Ma YC, Shen HL, et al. Cytoskeletal reorganization mediates fluid shear stress-induced erk5 activation in osteoblastic cells [J]. Cell Biol Int, 2012, 36(3): 229-236.
- [17] 刘建平, 冯晓刚, 王乐. 固定桥基牙牙槽骨三侧吸收对基牙应力分布的影响 [J]. 中国医学物理学杂志, 2010, 27(5): 2178-2180.

对刻槽部位出现的局部大应力集中区,可能跟材料类型、支架外侧槽的尺寸有关,有待进一步研究。

### 3 结论

本文针对两种不同类型的冠脉药物涂层支架,分别建立了其几何模型,通过有限元模拟仿真,对比分析了两种支架扩张过程中的力学参数。所得结论如下:

(1)对支架进行刻槽处理,并未降低支架的径向回弹率,即不会降低狭窄血管内血流的恢复程度。

(2)轴向回弹率、扩张不均匀性等力学指标与支架的扩张外径无关。对传统药物洗脱支架进行刻槽处理,在减少支架载药量的同时,支架的上述力学性能并未降低。

(3)当支架材料相同时,靶向药物洗脱支架比传统药物洗脱支架更容易被扩张。

### 【参考文献】

- [1] World Health Organization. World Health Statistics 2012 [R]. Geneva: WHO, 2012.
- [2] 李田昌. 冠心病介入治疗现状 [J]. 中国全科医学, 2007, 10(16): 1317-1320.  
Li TC. The situation of interventional therapy of coronary heart disease [J]. Journal of Chinese General Practice, 2007, 10(16): 1317-1320.
- [3] Newsome LT, Kutcher MA, Royster RL. Coronary artery stents: part I. Evolution of percutaneous coronary intervention [J]. Anesth Analg, 2008, 107: 552-569.
- [4] Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007. Part II: Unsettled issues [J]. Circulation, 2007, 116: 961-968.
- [5] 陈静, 邓子辰. 药物洗脱支架的力学性能分析与优化设计[J]. 西北

工业大学学报, 2011, 29(3): 385-388.

Chen J, Deng ZC. The mechanical performance analysis and optimized design of Drug-eluting stent[J]. Journal of Northwestern Polytechnical University, 2011, 29(3): 385-388.

- [6] Schmidt W, Lanzer P, Behrens P, et al. A Comparison of the mechanical performance characteristics of seven drug-eluting stent systems[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2009, 73(3): 350-360.
- [7] Zahedmanesh H, Lally C. Determination of the influence of stent strut thickness using the finite element method: Implications for vascular injury and in-stent restenosis [J]. Med Biol Eng Comput, 2009, 47(4): 385-393.
- [8] 张站柱, 乔爱科, 付文字. 不同连接筋结构的支架治疗椎动脉狭窄的力学分析[J]. 医用生物力学, 2013, 28(1): 48-52.  
Zhang ZZ, Qiao AK, Fu WY. Mechanical analysis on treatment of vertebral stenosis by stents with different links[J]. Journal of Medical Biomechanics, 2013, 28(1): 48-52.
- [9] Poncin P, Proft J. Stent Tubing: Understanding the Desired Attributes [C]. Belgium: Materials & Processes for Medical Devices Conference, 2003: 8-10.
- [10] 王伟强, 杨大智, 齐民. 冠状动脉支架膨胀行为的有限元分析[J]. 生物医学工程学杂志, 2006, 23(6): 1258-1262.  
Wang WQ, Yang DZ, Qi M. Finite Element Analysis of the Expansion Behavior of Coronary Stents [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2006, 23(6): 1258-1262.
- [11] 王晓, 冯海全, 王文雯, 等. 球囊扩张式冠脉支架力学性能研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2013, 32(2): 203-210.  
Wang X, Feng HQ, Wang WW, et al. Research on biomechanics properties for balloon-expandable intracoronary stents [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2013, 32(2): 203-210.
- [12] Chua S, Macdonald B, Hashmi M. Effects of varying slotted tube (stent) geometry on its expansion behavior using finite element method[J]. J Mater Process Technol, 2004, 155:1764-1771.

(上接第 123 页)

- Liu JP, Feng XG, Wang L. Effects of three-side absorption of alveolar bone in rigid fixed bridge on the stress distribution of abutments [J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2010, 27 (5): 2178-21805.
- [16] Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells [J]. Endocrinology, 1999, 140(9): 4367-4370.

- [17] Nauman EA, Satcher RL, Keaveny TM, et al. Osteoblasts respond to pulsatile fluid flow with short-term increases in PGE(2) but no change in mineralization [J]. J Appl Physiol, 2001, 90(5): 1849-1854.
- [18] Myers KA, Rattner JB, Shrive NG, et al. Osteoblast-like cells and fluid flow: Cytoskeleton-dependent shear sensitivity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 364(2): 214-219.